

PAT-NO: JP02000256958A

DOCUMENT-
IDENTIFIER: JP 2000256958 A

TITLE: SOLUBLE VULNERARY HEMOSTATIC CELLULOSE FIBER, ITS PRODUCTION AND
METHOD FOR HEMOSTATIC HEALING OF WOUNDED AREA USING THE SAME

PUBN-DATE: September 19, 2000

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
JO, YOSHIO	N/A
KUMADA, YUJI	N/A
TANABE, KOJI	N/A
MATSUSHITA, KOICHI	N/A

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
HOGI MEDICAL:KK	N/A

APPL-NO: JP11058412

APPL-DATE: March 5, 1999

INT-CL (IPC): D06M011/30 , A61L015/16 , A61K031/715

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a cellulose fiber capable of being dissolved by absorbing water in a hemostatic wounded area when applied to the hemostatic wounded area and helping hemostatic action of blood components, which are platelets and fibrin, and cell adhesion to the wounded area.

SOLUTION: This soluble hemostatic cellulose fiber for healing wounds is produced by treating natural or regenerated cellulose fibers with a sodium hydroxide solution, subsequently reacting the treated cellulose with a monochloroacetic acid solution for a certain hours to partly carboxymethylate hydroxyl groups in glucose units constituting the cellulose molecules to have 0.5-1.0 degree of substitution (degree of etherification) and purifying the reaction product.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-256958

(P2000-256958A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	テームコード* (参考)
D 0 6 M 11/30		D 0 6 M 1/18	4 C 0 8 1
A 6 1 L 15/16		A 6 1 K 31/72	4 C 0 8 6
// A 6 1 K 31/715		A 6 1 L 15/01	4 L 0 3 1
D 0 6 M 101:06			

審査請求 有 請求項の数13 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平11-58412	(71) 出願人	000137052 株式会社ホギメディカル 東京都文京区湯島1丁目12番4号
(22) 出願日	平成11年3月5日 (1999.3.5)	(72) 発明者	徐 吉夫 東京都文京区湯島1丁目12番4号、株式会 社ホギメディカル内
		(72) 発明者	熊田 祐治 東京都文京区湯島1丁目12番4号、株式会 社ホギメディカル内
		(74) 代理人	100087550 弁理士 梅村 莞爾

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 可溶性創傷治癒止血セルロース繊維とその製造方法、及びこれを用いた創傷部の止血治療方法

(57) 【要約】

【課題】止血創傷部に適用した時にその止血創傷部の水分を吸収して容易に溶解し、血液成分の血小板およびフィブリンの止血作用および創部への細胞接着を補助する新規な可溶性創傷治癒止血セルロース繊維を提供する。

【解決手段】天然もしくは再生セルロース繊維を水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、セルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を部分的に置換度（エーテル化度）が0.5-1.0未満となるようにモノクロロ酢酸溶液と一定時間反応させてカルボキシメチル化し、精製することにより可溶性創傷治癒止血セルロース繊維とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 セルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を置換度が0.5-1.0未満となるようにカルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維からなることを特徴とする可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項2】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘然りの単糸からなる引き揃え糸であることを特徴とする請求項1に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項3】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘然りの単糸からなる引き揃え糸を平織りもしくは綾織りした織地であることを特徴とする請求項1に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項4】 引き揃え糸の太さは20-100番手であることを特徴とする請求項2又は3に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項5】 カルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維を粉状としてなることを特徴とする請求項1乃至4の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項6】 カルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維を綿状としてなることを特徴とする請求項1乃至4の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項7】 天然もしくは再生セルロース繊維を水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、モノクロロ酢酸溶液と反応させてセルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を置換度（エーテル化度）が0.5-1.0未満となるようにカルボキシメチル化し、精製してなることを特徴とする可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項8】 モノクロロ酢酸溶液とは4-18時間反応させてなることを特徴とする請求項7に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項9】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘然りの単糸からなる引き揃え糸であることを特徴とする請求項7又は8に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項10】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘然りの単糸からなる引き揃え糸を平織りもしくは綾織りした織地であることを特徴とする請求項7又は8に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項11】 引き揃え糸の太さは20-100番手であることを特徴とする請求項9又は10に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項12】 天然もしくは再生セルロース繊維をカルボキシメチル化した後、さらに粉状としてなることを特徴とする請求項7乃至10の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項13】 天然もしくは再生セルロース繊維をカルボキシメチル化した後、さらに綿状としてなることを特徴とする請求項7乃至10の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項14】 請求項1乃至請求項6の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維を創傷部に施用することにより止血治癒効果を高めてなることを特徴とする創傷部の止血治癒方法。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、細胞接着促進効果を有する可溶性創傷止血材とその製造方法及びこれを用いた創傷部の止血治癒方法に係り、詳しくは、体内および体外の創傷患部に施用することにより血液凝固作用および細胞拡張作用を促す体内吸収性の可溶性創傷被覆止血材料とその製造方法及びこれを用いた創傷部の止血治癒方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来の創傷止血材としては、酸化セルロース製剤、ゼラチン製剤、及び微繊維性コラーゲンの3種が知られ、医薬品あるいは医療用具として既に使用されている。酸化セルロース製剤は、主構造を構成しているポリ無水グルコン酸がヘモグロビンと著しい親和性をもち、これと塩を形成することによって止血作用をしめす。この凝血促進作用は、血液凝固機序に対する作用より、むしろ物理的効果と考えられている。すなわち、血液の浸潤により本剤が膨張し褐色または黒色のゼラチン状の塊となって凝血物の形成を促進し、局部出血の止血補助剤として効果を発揮し、約2週間で吸収されるものである。また、微繊維性コラーゲンは牛真皮などから抽出した天然コラーゲンを主な構成物としており、血液との接触により血小板凝集の形成を介して止血を行う。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、酸化セルロース製剤は、血液凝固機序に直接作用しないため、凝血作用が弱く、さらに体内で完全に吸収されるのに約2週間を要するため、その間患部の炎症、癒着等を引き起こす原因となる。また、ゼラチン製剤は、吸収性は酸化セルロースに比べて遅く、さらに動物由来の材料であるため、狂牛病、クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとする様々な感染症の要因となる可能性が高い。また、微繊維性コラーゲンは、完全に吸収されるのに1ヶ月以上を要し、その間患部の炎症、癒着を引き起こす。さらには材料が牛由来のため、狂牛病、未知のウイルスによる感染等の危険性を持っている。

【0004】 すなわち、上記各止血剤を用いた従来の方法による止血は、体内吸収性が悪く、炎症、癒着などを引き起こし易く、さらには未知の感染症に罹患する可能性がある危険性を有するものである。

50 【0005】 さらに、特開平10-77571号公報に

は、天然もしくは再生セルロース繊維のセルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を部分的にエーテル化度が1.0以上となるようにカルボキシメチル化した、血液と接触した場合に迅速に溶解して血液と共にゼラチン状を呈して創傷面を覆い、止血効果をあげることとなる可溶性止血セルロース繊維について記載されている。

【0006】しかしながら、カルボキシメチル基の置換度（エーテル化度）が1.0以上のものは、血液と接触しても迅速に溶解せず、大量の不要物が残留し、著しい止血効果を示さず、さらに、可溶化したカルボキシメチルセルロース繊維は凝血XII因子を始めとする凝血酵素に何ら作用を示さない。

【0007】

【課題を解決するための手段】そこで、かかる課題を解決すべく、本願発明者は鋭意検討した結果、一定のエーテル化度をもつ天然もしくは再生セルロースが、血液等の組織液の吸収性に優れ、血液と接触した場合には迅速に溶解し、凝血カスケードの活性化によって最終的に活性化されるトロンビンによってフィブリノーゲンから変換されるフィブリンモノマーの凝集反応を促進することにより、止血効果をしめす、すなわち、凝固カスケードの酵素には全く促進作用せず、トロンビンによって作成したフィブリンモノマーの凝集を促進し、さらに、創傷部の血液あるいは体液との接触により速やかに溶解することにより、創傷部への血小板の粘着と凝集を促し、また、接着蛋白であるフィブロネクチンと相互作用し、フィブロネクチンの細胞接着活性を促す作用を有することを見出した。

【0008】すなわち、本願発明は、セルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を置換度（エーテル化度）が0.5～1.0未満となるように部分的にカルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維からなるものであり、天然もしくは再生セルロース繊維を*

*水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、モノクロロ酢酸溶液と一定時間、好ましくは4～18時間反応させて、セルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を部分的に置換度（エーテル化度）が0.5～1.0未満となるようにカルボキシメチル化し、精製することにより可溶性創傷治癒止血セルロース繊維としてみるものである。

【0009】本願発明におけるカルボキシメチル化する天然もしくは再生セルロース繊維としては、数本の甘藷りの単糸からなる引き揃え糸に成形したもの、又は該引き揃え糸を平織りもしくは1/2斜文（いちにしゃもん）織りや1/3斜文（いちさんしゃもん）織り等の綾織りした織地に成形したものをを用いると良く、その際、引き揃え糸の太さを20～100番手とすると望ましい。

【0010】これにより、本願発明に使用する天然もしくは再生セルロース繊維はセルロース分子中のグルコース単位の水酸基のカルボキシメチル化を一定に、安全に、均一にすることが出来る。

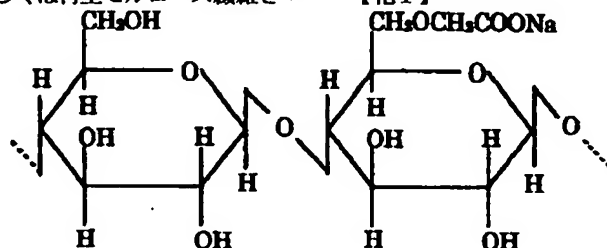
【0011】また、本願発明は、上述のようにカルボキシメチル化した各天然もしくは再生セルロース繊維を、粉砕処理を施すことにより粉状に成形したり、又は反毛処理を施すことにより綿状に成形するようにしてなるものでもある。

【0012】さらに、本願発明は、上述のように製造した各可溶性創傷治癒止血セルロース繊維を、それぞれ創傷部に施用することにより止血治癒効果を高めてなるようにしたものでもある。

【0013】そして、本願発明の好ましい可溶性創傷治癒止血セルロース繊維は、セルロースを構成する構造単位として次式で示される化学式をもって表すことができる。

【0014】

【化1】



【0015】なお、本願発明の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維は、上記の化学式で表されるものに限定されず、セルロース分子中のグルコース単位中の水酸基が0.5～1.0未満の置換度でカルボキシメチル化（エーテル化）されており、目的とする可溶性創傷治癒止血効果を発揮するものであれば、本願発明の範囲内に包含されることはいうまでもない。

【0016】

※【実施例】以下に本願発明の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の具体的製造実施例、ならびに創傷治癒効果および止血効果を実施試験例にて記述する。可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造実施例としては、20本の甘藷りの糸を引き揃えて太さを40番手とした引き揃え糸を1/2斜文織り（いちにしゃもん織り）の織地に成形した天然もしくは再生セルロース繊維70gを1000mLの回転式反応容器に入れ、これに45%水酸化ナ

トリウム水溶液の38容量と95%エタノール62容量とからなる水酸化ナトリウムのエタノール溶液250mLを加え、よく浸潤させて25℃で2時間攪拌した。次に、この反応液中に、モノクロロ酢酸の40容量と95%エタノール60容量とからなるモノクロロ酢酸反応性溶液210mLを加え、4~18時間程度攪拌した。反応終了後、得られた繊維を含む液の水素イオン濃度(pH)を20%塩酸で7.0に調整し、さらに繊維中のNaClの含有量が1%以下になるまで60~95%エタノール水溶液にて洗浄した。かくして処理されたセルロース繊維を、乾燥、滅菌し、目的物である可溶性創傷治療止血セルロース繊維を得た。

【0017】次に、試験例1として、上述の手段にて得られる可溶性創傷治療止血セルロース繊維のエーテル化度(カルボキシメチル基の置換度)が0.5~1.0未満であることを確認するために、モノクロロ酢酸反応性溶液との攪拌時間に対応するエーテル化度の測定をそれぞれ行った。測定方法は、上記実施例にてモノクロロ酢酸の反応性溶液との攪拌を2、4、8、14、18時間行うことによりそれぞれ製造した各可溶性創傷治療止血*20

*セルロース繊維1gを細かく切り、すり合せ三角フラスコ(50mL)の中に入れ、硝酸メタノール溶液25mL(メタノール100mLと硝酸10mLの混合液)を加えて1時間振とうする。次いで、ガラスフィルター(G3)で吸引ろ過することにより試料をトラップし、800g/Lメタノール溶液(無水メタノール100mLと水20mLの混合液)120mL(40mL×3回)で試料を洗浄し、最後に無水メタノール25mLで洗浄後、吸引ろ過し、フィルター上の試料を105℃で2時間乾燥する。さらに、水素型となった試料0.2gを精密に秤量し、すり合せ三角フラスコ(100mL)に入れ800g/Lメタノール8mL及び0.1mol/L水酸化ナトリウム標準液20mLを加え25℃で30分間振とうし、水素型の試料をナトリウム型にする。そして、過剰の水酸化ナトリウムを規定度既知の0.05mol/Lの硫酸でフェノールフタレインを指示薬として滴定することにより行った。測定した結果を[表1]に示す。

【0018】

【表1】

可溶性創傷治療止血セルロース繊維番号	エーテル化度(カルボキシメチル基の置換度)				
	攪拌反応時間(hr)				
	2	4	8	14	18
1	0.410	0.612	0.701	0.801	0.856
2	0.401	0.611	0.693	0.793	0.823
3	0.421	0.632	0.721	0.812	0.842
4	0.425	0.625	0.688	0.801	0.825
5	0.416	0.601	0.701	0.812	0.831

【0019】上記[表1]に示す結果の通り、モノクロロ酢酸との反応時間が約4時間以上で、置換度0.5以上の可溶性創傷治療止血セルロース繊維を製造することが出来る。従って、モノクロロ酢酸との反応時間を制御することによりカルボキシメチル基の置換度を制御できることが分かる。

【0020】次に、試験例2として、製造した可溶性創傷治療止血セルロース繊維の可溶性を確認するために、上記実施例にて製造した可溶性創傷治療止血セルロース繊維(モノクロロ酢酸との反応時間が14時間のもの)の0.95%食塩水と純水に対する可溶性を測定した。測定方法は、可溶性創傷治療止血セルロース繊維1gを(1w/v%になるように)、100mLの0.95%食塩水及び水に添加し、25℃で攪拌しながら、目視で不溶物が消失するまでの時間を観察した。その結果を[表2]に示す。

【0021】

【表2】

可溶性創傷治療止血セルロース繊維番号	溶解するまでの時間(分)	
	純水	0.95%食塩水
1	30	51
2	31	50
3	29	51
4	31	48
5	30	52

【0022】上記[表2]に示す結果の通り、本願発明の可溶性創傷治療止血セルロース繊維は、水にも食塩水にも確実に、かつ、速やかに完全に溶解するものであることが分かる。

【0023】次に、試験例3として、可溶性創傷治療止血セルロース繊維のフィブリンモノマー凝集活性に対する効果を確認する為に、350nmでの吸光度の測定を紫外可視分光光度計U-3210(日立製作所製)を用いて行った。吸光度の測定は1w/v%の可溶性創傷治

止血セルロース繊維の存在下あるいは非存在下(コントロール)の0.15mol/L塩化ナトリウム(NaCl)を含む20mmol/Lイミダゾール緩衝液(pH7.4)500 μ Lに、20mmol/L酢酸に溶解したフィブリンモノマー(A280nm=6)を20 μ L添加し、フィブリンモノマー添加後20秒から30秒毎に20分間350nmの吸光度を測定することにより行った。測定した結果を[図1]に示す。

【0024】[図1]に示す結果より、可溶性創傷治癒止血セルロース繊維はフィブリンモノマーの凝集を著しく促進することが分かる。

【0025】次に、試験例4として、可溶性創傷治癒止*

*血セルロース繊維の血小板凝集促進活性効果を確認する為に、血小板凝集能(凝集率)の測定を血小板凝集計(メバニクス社製)を用いて行った。血小板凝集能の測定は1w/v%の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の存在下あるいは非存在下の0.15mol/L塩化ナトリウム(NaCl)を含む20mmol/Lイミダゾール緩衝液と富血小板血漿を1:1の割合で混合し、血小板凝集剤として種々の濃度のADP(アデノシン二リン酸)を添加し、反応液の濁度変化を測定することにより行った。測定した結果を[表3]及び[図2]に示す。

【0026】

【表3】

サンプル番号	可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の存在下				可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の存在下			
	1	2	3	4	5	6	7	8
ADP濃度(μ mol)	0.5	1.0	2.0	4.0	0.5	1.0	2.0	4.0
最大凝集率(%)	63	62	66	65	65	68	69	68
出現時間(min)	1.9	2.7	2.7	3.7	3.7	6.1	6.5	6.5
5.0分値凝集(%)	52	57	66	65	64	68	68	67
5.0分面積	2795	2783	2973	2839	2910	2943	2929	2840
解離率(%)	38	20	10	3	8	0	0	0

【0027】[表3]及び[図2]に示す結果より、可溶性創傷治癒止血セルロース繊維は血小板の凝集を著しく促進することが分かる。

【0028】次に、試験例5として、可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の細胞接着促進活性効果を確認する為に、1w/v%の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の添加後に増加した細胞数の測定を行った。接着した細胞数の測定は、細胞接着タンパクフィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、コラーゲン、あるいはフィブリ*

※ンを種々の濃度で96ウェルプレートに被覆し、その上に5,000個のNIH-3T3を入れ、6時間後に一定接着した細胞の数を測定することにより、細胞接着活性を示さない各接着蛋白の濃度を求め、これに1w/v%の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維を添加して接着した細胞数を測定することにより行った。測定した結果を[表4]に示す。

【0029】

【表4】

細胞接着タンパク	細胞接着タンパク濃度(μ g/ml)	可溶性創傷治癒止血セルロース繊維未添加時の細胞数	可溶性創傷治癒止血セルロース繊維添加時の細胞数
フィブロネクチン	0.1	20	80
ビトロネクチン	0.5	10	60
ラミニン	0.1	12	56
コラーゲンI	0.1	5	60
コラーゲンIII	0.1	8	62
フィブリン	0.1	10	60

【0030】[表4]に示す結果より、可溶性創傷治癒止血セルロース繊維は接着細胞数を著しく増加させること、すなわち細胞接着促進活性を有することが分かった。

【0031】次に、試験例6として、創傷患部に可溶性創傷治癒止血セルロース繊維を施用した際の止血効果と創傷治癒効果を確認する為に、止血時間の測定及び創傷★50

★部の治癒度の確認を行った。止血時間の測定は、10匹のラットの肝臓をそれぞれ1cm \times 1cm四方で切断し、創部に可溶性創傷治癒止血セルロース繊維を貼付し、止血時間(秒)を測定することにより行い、未処置のものと比較し、また、治癒度の確認は、創部に可溶性創傷治癒止血セルロース繊維を貼付し、止血時間の測定をした後閉腹し、1ヶ月後に開腹して創部の病理切断を

調製し顕微鏡にて治療度を目視確認することにより行った。測定した結果および確認した結果を〔表5〕に示す。なお、創傷部の治療度の確認は、正常と同じであるものを◎印、少し炎症しているものを○印、炎症癒着し*

*ているものを×印で示すこととした。

【0032】

〔表5〕

ラット番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均	CV
可溶性創傷治療止血セルロース繊維を有する止血剤(9)	152	141	180	160	120	150	120	137	165	201	153	16.7%
可溶性創傷治療止血セルロース繊維を有する止血剤(9)	29	32	31	37	34	35	32	27	35	35	33	9.5%
	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	-	-

【0033】〔表5〕に示す結果より、可溶性創傷治療止血セルロース繊維は著しい止血効果を持ち、かつ、可溶性創傷治療止血セルロース繊維による処置を施した10匹のラットは、ほとんど完全に治療して全く炎症等を生じていないことから、可溶性創傷治療止血セルロース繊維は著しい止血効果と創傷治療効果を有することが分かる。

【0034】以上のように製造された本願発明の可溶性創傷治療止血セルロース繊維は、創傷部位に施用すると血液および組織液の水分を吸収し、血液および組織液の濃度および粘度を増加させ、血液あるいは組織液の流る速度を減少させるようにして効果的に止血作用を発揮させるとともに、創部において血小板の粘着と凝集を補助し、止血作用を発揮するものである。さらに、本願発明の可溶性創傷治療止血セルロース繊維は、フィブロンクチン等の接着タンパクと相互作用し、創傷治療で重要な役割を示す繊維芽細胞の増延を補助するものである。

【0035】なお、上記実施例は可溶性創傷治療止血セルロース繊維のナトリウム塩について説明したが、本願発明はこれに限らず、可溶性創傷治療止血セルロース繊維のカルシウム塩や、複数の塩が混在しているものであっても何ら制限されるものでなく、また、上記実施例は何れも織地に成形した可溶性創傷治療止血セルロース繊維について説明したが、本願発明はこれに限らず、糸状に成形したものや、糸状もしくは織地状の可溶性創傷治療止血セルロース繊維に粉砕処理を施すことにより粉状※

※に成形したもの、さらに、糸状もしくは織地状の可溶性創傷治療止血セルロース繊維に反毛処理を施すことにより綿状に成形するようしたものであっても、目的とする可溶性創傷治療止血効果を発揮するものであれば本願発明に含まれるものであることは言うまでもない。

【0036】

【発明の効果】以上のように本願発明の創傷治療止血セルロース繊維は、止血作用が非常に速く効果的で、炎症反応を殆ど起こさず体内吸収性が速やかにおこり、創傷治療効果が高く、さらには未知の病原体の感染からも完全に免れることができるものである。

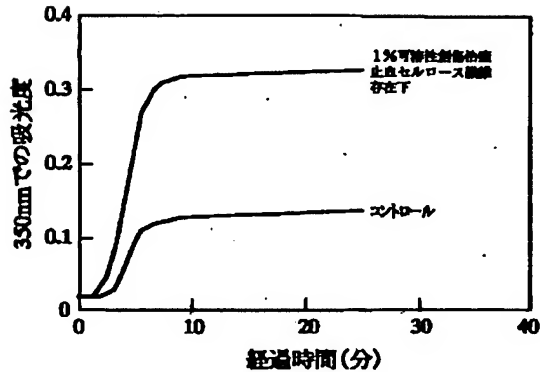
【0037】また、本願発明の止血創傷治療材は、効率よく患部の止血および細胞接着促進性に基づく創傷治療が可能であるとともに、体内、体外の止血創傷治療材として非常に有効であり、創傷部位の治療効果を高める創傷被覆止血材として広い応用分野の可能性を見出すことが出来た。

【図面の簡単な説明】

【図1】フィブリンモノマーの凝集反応に対する可溶性創傷治療止血セルロース繊維の効果を示す吸光度を測定した吸光度と時間の関係を示す図。

【図2】(A)可溶性創傷治療止血セルロース繊維非存在下での血小板の凝集状態を測定した凝集率と時間の関係を示す図、(B)可溶性創傷治療止血セルロース繊維存在下での血小板の凝集状態を測定した凝集率と時間の関係を示す図。

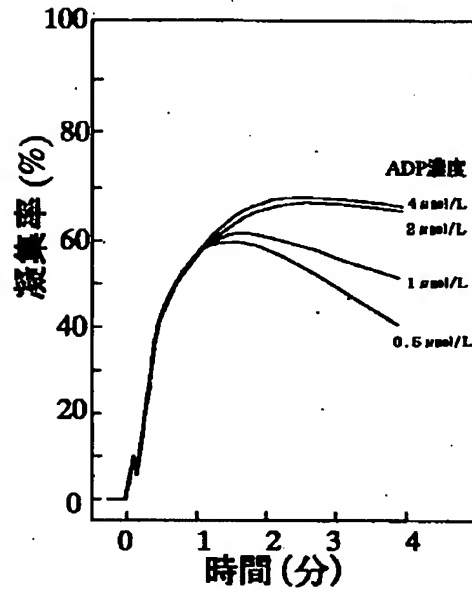
【図1】



【図2】

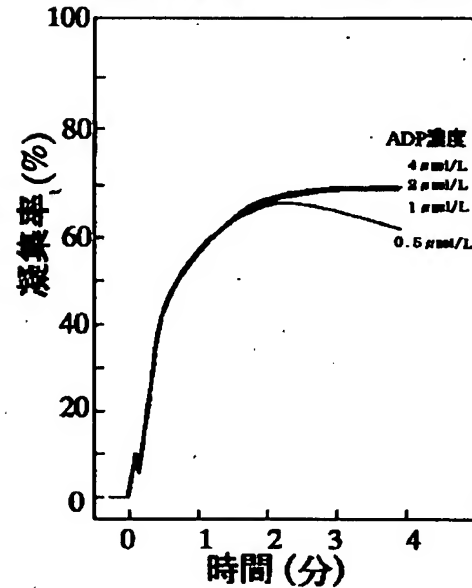
(A)

可溶性創傷止血セルロース繊維の非存在下



(B)

可溶性創傷止血セルロース繊維の存在下



【手続補正書】

【提出日】平成12年1月6日(2000. 1. 6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 セルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を置換度が0.5-1.0未満となるようにカルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース

繊維からなることを特徴とする可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項2】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘燃りの単糸からなる引き揃え糸であることを特徴とする請求項1に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項3】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘燃りの単糸からなる引き揃え糸を平織りもしくは綾織りした織地であることを特徴とする請求項1に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項4】 引き揃え糸の太さは20-100番手であることを特徴とする請求項2又は3に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項5】 カルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維を粉状としてなることを特徴とする請求項1乃至4の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項6】 カルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維を綿状としてなることを特徴とする請求項1乃至4の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項7】 天然もしくは再生セルロース繊維を水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、モノクロロ酢酸溶液と反応させてセルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を置換度(エーテル化度)が0.5-1.0

未満となるようにカルボキシメチル化し、精製してなることを特徴とする可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項8】 モノクロロ酢酸溶液とは4-18時間反応させてなることを特徴とする請求項7に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項9】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘燃りの単糸からなる引き揃え糸であることを特徴とする請求項7又は8に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項10】 天然もしくは再生セルロース繊維が数本の甘燃りの単糸からなる引き揃え糸を平織りもしくは綾織りした織地であることを特徴とする請求項7又は8に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項11】 引き揃え糸の太さは20-100番手であることを特徴とする請求項9又は10に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の製造方法。

【請求項12】 天然もしくは再生セルロース繊維をカルボキシメチル化した後、さらに粉状としてなることを特徴とする請求項7乃至10の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

【請求項13】 天然もしくは再生セルロース繊維をカルボキシメチル化した後、さらに綿状としてなることを特徴とする請求項7乃至10の何れかに記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。

フロントページの続き

(72)発明者 田辺 孝治
東京都文京区湯島1丁目12番4号、株式会社
社ホギメディカル内

(72)発明者 松下 幸一
東京都文京区湯島1丁目12番4号、株式会
社ホギメディカル内

Fターム(参考) 4C081 AA02 AA12 AA14 BA11 BA16
CD021 DA04 DA05 DA11
EA02 EA03 EA05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA25
MA01 MA04 MA34 MA43 MA63
MA67 NA14 ZA53
4L031 AA01 AA02 AB01 AB25 AB32
BA11 CA01 DA00

請 求 の 範 囲

1. セルロース分子を構成するグルコース単位中の水酸基を置換度が0.5 - 1.0未満となるようにカルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維に、凝固蛋白質を付与してなることを特徴とする可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。
2. 凝固蛋白質は、フィブリノーゲンとトロンビンと血液凝固第XIII因子の3種であることを特徴とする請求項1に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。
3. 凝固蛋白質は、前記カルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維に塗布することにより付与されたものであることを特徴とする請求項2に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。
4. 凝固蛋白質は、溶液の噴霧により塗布されてなるものであることを特徴とする請求項3に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。
5. 凝固蛋白質は、フィブリノーゲンとトロンビンと血液凝固第XIII因子の3種がまとめて一度に塗布されたものであることを特徴とする請求項3又は4に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。
6. 凝固蛋白質は、フィブリノーゲンとトロンビンと血液凝固第XIII因子の3種がそれぞれ単独で順次塗布されたものであることを特徴とする請求項3又は4に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。
7. 凝固蛋白質は、前記カルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維と化学的に結合することにより付与されたものであることを特徴とする請求項2に記載の可溶性創傷治癒止血セルロース繊維。
8. 凝固蛋白質は、カルボジイミドで処理した前記カルボキシメチル化した天然もしくは再生セルロース繊維と反応することにより化学的に結合されてなるものであることを特徴とする請求項7に記載の可溶性創

IN THE CLAIMS:

Amend Claims 69 and 70 as follows:

Claims 1-33. Canceled.

34. (Previously presented) A soluble trauma-healing hemostatic cellulose fiber, comprising a natural or regenerated cellulose fiber that has been partially carboxymethylated to an extent such that degree of substitution of the hydroxyl groups in the glucose units constituting the cellulose molecule is 0.5- less than 1.0, wherein three types of coagulation proteins being fibrinogen, thrombin and coagulation factor XIII are applied or chemically bonded to said fiber followed by drying,

such that said fiber possesses activity for accelerating a coagulation reaction of fibrin monomers converted from fibrinogen with thrombin and possesses activity for stabilizing agglutinates by cross-linking reaction with the coagulation factor XIII.

Claim 35. Canceled.

36. (Previously presented) The fiber of claim 34, wherein the coagulation protein is imparted by surface application to the carboxymethylated natural or regenerated cellulose fiber.

37. (Previously presented) The fiber of claim 36, wherein the coagulation protein is applied by spraying a solution thereof onto the fiber.

38. (Previously presented) The fiber of claim 36, wherein a mixture of all three proteins is imparted in a single application.

39. (Previously presented) The fiber of claim 36, wherein said three proteins are consecutively imparted in individual applications.

40. (Previously presented) The fiber of claim 34, wherein said protein is imparted by chemical bonding to the carboxymethylated natural or regenerated cellulose fiber.

41. (Previously presented) The fiber of claim 40, wherein said fiber is treated with carbodiimide prior to the reaction with the protein.

42. (Previously presented) The fiber of claim 40, wherein a mixture of all three proteins is chemically bonded in a single pass.

43. (Previously presented) The fiber of claim 40, wherein said three proteins are chemically bonded in consecutive passes.

44. (Previously presented) The fiber of claim 34, wherein the fiber is pulverized after the protein is imparted.

45. (Previously presented) The fiber of claim 39, wherein a plurality of said thus-treated fibers are individually pulverized and then mixed.

46. (Previously presented) The fiber of claim 45, wherein the proteins are applied by spraying solutions thereof.

47. (Previously presented) The fiber of claim 43, wherein a plurality of said thus-treated fibers are individually pulverized and then mixed.

48. (Previously presented) The fiber of claim 47, wherein the fibers are treated with carbodiimide reagent prior to the chemical reaction.

49. (Previously presented) A drawn thread array having a number of single threads of the fiber according to claim 34 loosely twisted together.

50. (Previously presented) A woven fabric comprising a plain or twill woven array of claim 49.

51. (Previously presented) The fabric of claim 50, wherein the arrays of the drawn fibers have a thickness of 20-100 Denier.

52. (Previously presented) Gauze-like material obtained by shoddy wool treatment of fibers of claim 34.

53. (Previously presented) A method of producing a soluble trauma-healing hemostatic cellulose fiber, comprising the steps of:

treating a natural or regenerated cellulose fiber with an aqueous sodium hydroxide solution,

reacting the thus-treated fiber with a monochloro acetic acid solution for carboxymethylation to an extent such that degree of substitution of hydroxyl groups of the glucose units constituting the cellulose molecule (etherification degree) is 0.5 to less than 1.0,

subsequently refining the fiber and then imparting or chemical bonding three coagulation proteins which are fibrinogen, thrombin and coagulation factor XIII, to the refined cellulose fiber, and

then drying the fiber,

whereby said fiber possesses activity for accelerating a coagulation reaction of fibrin monomers converted from fibrinogen with thrombin, and possesses activity for stabilizing the agglutinates by the cross-linking reaction with the coagulation factor XIII.

54. (Previously presented) The method of claim 53, wherein the proteins are imparted by spraying a solution of all three proteins in a single pass.

55. (Previously presented) The method of claim 53, wherein the proteins are imparted by spraying respective solutions of each said protein in consecutive passes.

Claim 56. Canceled.

57. (Previously presented) The method of claim 53, wherein the proteins are imparted by chemical bonding with a single solution of all three proteins in a single pass.

58. (Previously presented) The method of claim 53, wherein the proteins are imparted by chemical bonding with respective solutions of each said protein in consecutive passes.

59. (Previously presented) The method of claim 53, comprising the additional step of pulverizing the fiber after drying.

60. (Previously presented) The method of claim 55, comprising the additional step of after drying, pulverizing and then mixing thus-produced fibers.

Claim 61. Canceled.

62. (Previously presented) The method of claim 53, wherein the reaction with monochloro acetic acid is carried out for 4-18 hours.

63. (Previously presented) The method of claim 53, comprising the additional step of loosely twisting threads of said fiber together to form a drawn thread array.

64. (Previously presented) The method of claim 63, comprising the additional step of plain or twill weaving the drawn thread array to form a woven fabric.

65. (Previously presented) The method of claim 63, wherein the drawn fiber array is formed with a thickness of 20-100 Denier.

66. (Previously presented) The method of claim 53, comprising the additional step of carrying out shoddy wool treatment of the fibers to form a gauze-like material.

67. (Previously presented) The fiber of claim 37 possessing fibrinomer absorptivity at 350 nm of at least 0.4 after 3 minutes of application.

68. (Previously presented) The fiber of claim 40 possessing fibrinomer absorptivity at 350 nm of at least 0.4 after 3 minutes of application.

69. (Currently amended) The fiber of claim 37 possessing a maximum platelet agglutination rate of at least about 94% and an agglutination % ~~4-minute~~ 5 minutes after addition of at least about 92%.

70. (Currently amended) The fiber of claim 40 possessing a maximum platelet agglutination rate of at least about 94% and an agglutination % ~~4-minute~~ 5 minutes after addition of at least about 92%.

71. (Previously presented) The fiber of claim 37 possessing an adhered cell count for fibronectin, vitronectin, laminin, collagen or fibrin of at least about 285 after 6 hours of application.

72. (Previously presented) The fiber of claim 40 possessing an adhered cell count for fibronectin, vitronectin, laminin, collagen or fibrin of at least about 285 after 6 hours of application.

73. (Previously presented) The fiber of claim 37, possessing a mean hemostasis time of about 10-11 seconds after application to an approximately 1 square cm. trauma site in livers of rats.

74. (Previously presented) The fiber of claim 40, possessing a mean hemostasis time of about 10-11 seconds after application to an approximately 1 square cm. trauma site in livers of rats.

Disclaimer:

This English translation is produced by machine translation and may contain errors. The JPO, the INPIT, and those who drafted this document in the original language are not responsible for the result of the translation.

Notes:

1. Untranslatable words are replaced with asterisks (****).
2. Texts in the figures are not translated and shown as it is.

Translated: 00:54:52 JST 06/30/2007

Dictionary: Last updated 05/18/2007 / Priority: 1. Biotechnology / 2. Medical/Pharmaceutical sciences / 3. Fiber/Clothing material

[Document Name] Description

[Title of the Invention] A soluble wound healing hemostasis cellulose fiber, its manufacture procedure, and the hemostasis recovery procedure of a wound part using this

[Claim(s)]

[Claim 1] The soluble wound healing hemostasis cellulose fiber characterized by consisting of the nature or the regenerated cellulose fiber which carboxymethyl-ized the hydroxyl group in the glucose unit which constitutes a cellulose molecule so that the degree of substitution might become 0.5 to less than 1.0.

[Claim 2] The soluble wound healing hemostasis cellulose fiber according to claim 1 which pulls and arranges and is characterized by nature or a regenerated cellulose fiber consisting of single yarn of several ***** in it being thread.

[Claim 3] The soluble wound healing hemostasis cellulose fiber according to claim 1 which pulls and arranges and is characterized by nature or a regenerated cellulose fiber consisting of single yarn of several ***** in their being a plain weave or texture which carried out twill about thread.

[Claim 4] It is the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber according to claim 2 or 3 which pulls and arranges and is characterized by the thickness of thread being No. 100 [20 to].

[Claim 5] A soluble wound healing hemostasis cellulose fiber given in any of the Claims 1-4 characterized by becoming considering the nature or the regenerated cellulose fiber carboxymethyl-ized as powdered they are.

[Claim 6] A soluble wound healing hemostasis cellulose fiber given in any of the Claims 1-4 characterized by becoming considering the nature or the regenerated cellulose fiber carboxymethyl-ized as curdy they are.

[Claim 7] After processing nature or a regenerated cellulose fiber in sodium hydroxide solution, The manufacture procedure of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber which carboxymethyl-izes, refines the hydroxyl group in the glucose unit which is made to react with monochloro acetic acid solution, and constitutes a cellulose molecule so that the degree of substitution (the degree of etherification) may become 0.5 to less than 1.0, and is characterized by things.

[Claim 8] The manufacture procedure of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber according to claim 7 which carries out making it come for 4 to 18 hours to react to monochloro acetic acid solution with the feature.

[Claim 9] The manufacture procedure of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber according to claim 7 or 8 which pulls and arranges and is characterized by being [whose nature or regenerated cellulose fiber consists of single yarn of several *****] thread.

[Claim 10] The manufacture procedure of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber according to claim 7 or 8 which pulls and arranges and is characterized by nature or a regenerated cellulose fiber consisting of single yarn of several ***** in their being a plain weave or texture which carried out twill about thread.

[Claim 11] It is the manufacture procedure of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber according to claim 9 or 10 which pulls and arranges and is characterized by the thickness of thread being No. 100 [20 to].

[Claim 12] A soluble wound healing hemostasis cellulose fiber given in any of the Claims 7-10 characterized by becoming as still more nearly powdered after carboxymethyl-izing nature or a regenerated cellulose fiber they are.

[Claim 13] A soluble wound healing hemostasis cellulose fiber given in any of the Claims 7-10 characterized by becoming as still curdier after carboxymethyl-izing nature or a regenerated cellulose fiber they are.

[Claim 14] The hemostasis recovery procedure of the wound part which heightens the hemostasis recovery effect by using a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber given in any of Claim 1 or Claim 6 they are for a wound part, and is characterized by things.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] Main subject invention relates a cell contact facilitatory effect to the soluble wound hemostatic material which it has, its manufacture procedure, and the hemostasis recovery procedure of a wound part using this, and in detail It is related with the charge of a soluble wound dressing hemostatic material and the manufacture procedure of the absorptivity in the living body to which a blood coagulation operation and a cell extension operation are urged, and the hemostasis recovery procedure of a wound part using this by using it for the wound affected part besides the inside of the body and the body.

[0002]

[Description of the Prior Art] As a conventional wound hemostatic material, three sorts, an oxidized cellulose tablet, a gelatin tablet, and fine fibroid collagen, are known, and it is already used as a drug or a medical supply. The Pori anhydrous gluconic acid from which the oxidized cellulose tablet constitutes the main structure shows a hemostatic action by having hemoglobin and remarkable compatibility and forming this and salt. This clotting promotion operation is rather considered to be a physical effect from the operation over a blood coagulation mechanism. Namely, this agent expands by infiltration of blood, it becomes the lump of the shape of brown or black gelatin, formation of a clotting thing is promoted, an effect is demonstrated as a hemostasis auxiliary material of local bleeding, and it is absorbed in about two weeks. Moreover, fine fibroid collagen is using as the main structures the natural collagen extracted from cow derma etc., and stops bleeding through formation of platelet aggregation by contact with blood.

[0003]

[Problem to be solved by the invention] However, an oxidized cellulose tablet becomes the cause which causes the inflammation of the affected part, condescence, etc. in the meantime in order to take about two

weeks for a clotting operation to be weak and to absorb it completely in a body further, in order not to carry out a direct action to a blood coagulation mechanism. Moreover, the absorptivity of a tablet is slow compared with oxidized cellulose, and since a gelatin tablet is the material of animal origin further, a possibility of becoming the factor of various infectious diseases including mad cow disease and Creutzfeldt Jakob disease is high [a tablet]. Moreover, fine fibroid collagen takes one month or more to be absorbed completely, and causes the inflammation of the affected part, and condescence in the meantime. Furthermore, since material is of cow origin, it has danger, such as infection by mad cow disease and a strange virus.

[0004] namely, -- the absorptivity in the living body of the hemostasis by the conventional procedure using each above-mentioned hemostat being bad, and causing inflammation, condescence, etc. -- easy -- a still stranger infectious disease -- ***** -- it has the danger of being possible.

[0005] furthermore, [JP,H10-77571,A] Carboxymethyl-ized the hydroxyl group in the glucose unit which constitutes the cellulose molecule of nature or a regenerated cellulose fiber so that the degree of etherification might become 1.0 or more partially. When blood is contacted, it dissolves quickly, assumes the shape of gelatin with blood, and a wound side is covered, and the soluble hemostasis cellulose fiber which will obtain the hemostasis effect is indicated.

[0006] However, the degree of substitution of a carboxymethyl group (the degree of etherification) [1.0 or more things] Even if it contacts blood, it does not dissolve quickly, but a lot of discard remains, the remarkable hemostasis effect is not shown, and, as for the solubilized carboxymethyl cellulose fiber, an operation is not further shown in hemopexin including clotting factor XII at all.

[0007]

[Means for solving problem] Then, the result which the invention-in-this-application person examined wholeheartedly that this technical problem should be solved, Nature or regenerated cellulose with the fixed degree of etherification is excellent in the absorptivity of tissue fluid, such as blood. By dissolving quickly, when blood is contacted, and promoting the agglutination reaction of the fibrin monomer changed from a fibrinogen by the thrombin finally activated by activation of a clotting cascade The hemostasis effect is shown, namely, a promotion operation is not carried out at all at the enzyme of a solidification cascade. By promoting condensation of the fibrin monomer created by the thrombin, and dissolving promptly by contact with the blood of a wound part, or sap further Adhesion and condensation of the thrombocytes to a wound part were urged, and the interaction was carried out to the fibronectin which is adhesion protein, and it found out having the operation to which the cell adhesion activity of a fibronectin is urged.

[0008] Namely, the invention in this application is what consists of the nature or the regenerated cellulose fiber which carboxymethyl-ized partially the hydroxyl group in the glucose unit which constitutes a cellulose molecule so that the degree of substitution (the degree of etherification) might become 0.5 to less than 1.0. After processing nature or a regenerated cellulose fiber in sodium hydroxide solution, monochloro acetic acid solution and fixed time -- [it is made to react preferably for 4 to 18 hours, and] It becomes as a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber by carboxymethyl-izing and refining the hydroxyl group in the glucose unit which constitutes a cellulose molecule so that the degree of substitution (the degree of etherification) may become 0.5 to less than 1.0 partially.

[0009] As the nature or the regenerated cellulose fiber in the invention in this application carboxymethyl-ized It is good to use a plain weave, or 1 / thing fabricated 2 twill (it is ***** to ****) to textile, or 1 / texture which carried out [textile] twill 3 twill (**** Mr. *****) for the thing which consists of single yarn of several ***** and which pulled and arranged and was fabricated to thread, or this influence *****. In that case, when it pulls and arranges and thickness of thread is made into No. 100 [20 to], it is desirable.

[0010] Thereby, the nature or the regenerated cellulose fiber used for the invention in this application can make uniform uniformly carboxymethyl-ization of the hydroxyl group of the glucose unit in a cellulose molecule safely.

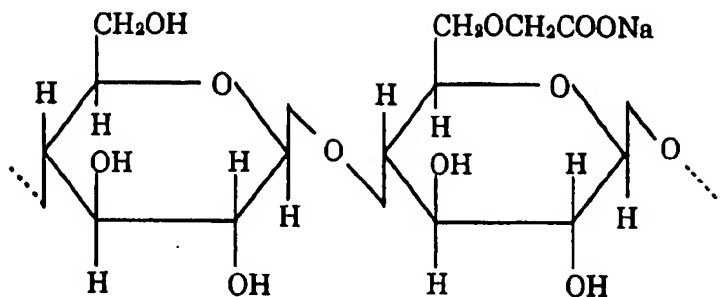
[0011] Moreover, it also comes to fabricate the invention in this application curdy by fabricating each nature or the regenerated cellulose fiber carboxymethyl-ized as mentioned above powdered by performing pulverization processing, or performing recovered wool processing.

[0012] Furthermore, the invention in this application is also the thing heightens the hemostasis recovery effect and it was made to become by using each soluble wound healing hemostasis cellulose fiber manufactured as mentioned above for a wound part, respectively.

[0013] And the desirable soluble wound healing hemostasis cellulose fiber of the invention in this application can be expressed with the chemical formula shown by the following formula as a structural unit which constitutes a cellulose.

[0014]

[Chemical formula 1]



[0015] [in addition, the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber of the invention in this application] It is not limited to what is expressed with the above-mentioned chemical formula, but the hydroxyl group in the glucose unit in a cellulose molecule is carboxymethyl-ized with the less than 0.5 to 1.0 degree of substitution (etherification). If the target soluble wound healing hemostasis effect is demonstrated, it cannot be overemphasized that it is included within the limits of the invention in this application.

[0016]

[Working example] The example of an operation examination describes the concrete manufacture working example, the wound healing effect, and the hemostasis effect of a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber of the invention in this application below. As a manufacture working example of a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber The nature or 70g of regenerated cellulose fibers which pulled and arranged 20 thread of ***** and made thickness No. 40 and which pulled, arranged and fabricated thread to the texture of 1 / 2 twill weaves (it is a ***** cage to *****) are put into the revolving reaction container of 1000mL. Added ethanol solution 250mL of the sodium hydroxide which becomes this from 38 capacity of sodium hydroxide solution, and 95% ethanol 62 capacity 45%, and it was made to permeate well, and agitated at 25 degrees C for 2 hours. Next, monochloro acetic acid reactivity solution 210mL which consists of 40 capacity of monochloro acetic acid and 95% ethanol 60 capacity was added into this reaction mixture, and it agitated for about 4 to 18 hours. Hydrochloric acid adjusted the hydrogen-ion density (pH) of the liquid which contains the obtained fiber after the end of a reaction to 7.0 20%, and 60 - 95% ethanol solution washed until the content of NaCl in a fiber became 1% or less further. The cellulose fiber processed in this

way was dried, it sterilized, and the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber which is an object was obtained.

[0017] In order [next,] to check that the degree of etherification of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber obtained with an above-mentioned means as an example 1 of an examination (the degree of substitution of a carboxymethyl group) is 0.5 to less than 1.0 The degree of etherification corresponding to mixing time with monochloro acetic acid reactivity solution was measured, respectively. A measuring method cuts finely [fiber / 2, 4, 8, and / each / that manufactured by carrying out for 14 or 18 hours, respectively / 1g of / soluble wound healing hemostasis cellulose] churning with the reactant solution of monochloro acetic acid with the above-mentioned working example. It puts in into a pickpocket **** conical flask (50mL), nitric acid methanol solution 25mL (mixed-solution of methanol 100mL and nitric acid 10mL) is added, and it shakes for 1 hour. Subsequently, the trap of the sample is carried out by carrying out suction filtration with a glass filter (G3). A sample is washed by 800g/L methanol solution (mixed-solution of anhydrous methanol 100mL and water 20mL) 120mL (40mLx3 time), at the last, suction filtration is carried out after washing by anhydrous methanol 25mL, and the sample on a filter is dried at 105 degrees C for 2 hours. Furthermore, weighing of 0.2g of the samples used as a hydrogen type is carried out precisely, it puts into a pickpocket **** conical flask (100mL), 800g/L methanol 8mL and 0.1 mol/L sodium hydroxide normal solution 20mL are added, it shakes for 30 minutes at 25 degrees C, and a hydrogen type sample is used as a sodium type. And superfluous sodium hydroxide was performed by titrating a phenolphthalein as an indicator with sulfuric acid of 0.05 mol/L of normality known. The measured result is shown in [Table 1].

[0018]

[Table 1]

可溶性創傷治療止血 セルロース繊維番号	エーテル化度(カルボキシメチル基の置換度)				
	攪拌反応時間 (hr)				
	2	4	8	14	18
1	0.410	0.612	0.701	0.801	0.856
2	0.401	0.611	0.693	0.793	0.823
3	0.421	0.632	0.721	0.812	0.842
4	0.425	0.625	0.688	0.801	0.825
5	0.416	0.601	0.701	0.812	0.831

[0019] Reaction time with monochloro acetic acid can manufacture a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber with a degree of substitution of 0.5 or more in about 4 hours or more as the result shown above [Table 1]. Therefore, by controlling reaction time with monochloro acetic acid shows that the degree of substitution of a carboxymethyl group is controllable.

[0020] Next, in order to check the solubility of the manufactured soluble wound healing hemostasis cellulose fiber as an example 2 of an examination, the solubility over the 0.95% saline solution and purified water of a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber (reaction time with monochloro acetic acid is the thing of 14 hours) which were manufactured in the above-mentioned working example was measured. a measuring method -- 1g of soluble wound healing hemostasis cellulose fibers -- (-- it becomes 1 w/v% -- as --) -- time until an insoluble matter disappears visually was observed, having added in the 0.95% saline solution of 100mL, and water, and agitating at 25 degrees C. The result is shown in [Table 2].

[0021]

[Table 2]

可溶性創傷治癒止血 セルロース繊維番号	溶解するまでの時間（分）	
	純 水	0.95%食塩水
1	3 0	5 1
2	3 1	5 0
3	2 9	5 1
4	3 1	4 8
5	3 0	5 2

[0022] It turns out that the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber of the invention in this application is what is completely dissolved in water and saline solution certainly and promptly as the result shown above [Table 2].

[0023] Next, in order to check the effect over the fibrin monomer flocculation activity of a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber as an example 3 of an examination, the ultraviolet and visible spectrophotometer U-3210 (made by Hitachi) was used, and measurement of the absorbance in 350nm was performed. [measurement of absorbance / 500micro of 20 mmol/L imidazole buffer (pH 7.4) L containing 0.15 mol/L sodium chloride (NaCl) under existence of 1 w/v% of soluble wound healing hemostasis cellulose fiber, or nonexistence (control)] 20microL addition of the fibrin monomer (A280nm=6) dissolved in 20 mmol/L acetic acid was done, and it carried out by measuring the absorbance of 350nm for 20 minutes every 30 seconds from 20 seconds after fibrin monomer addition. The measured result is shown in [drawing 1].

[0024] The result shown in [drawing 1] shows that a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber promotes condensation of a fibrin monomer remarkably.

[0025] Next, as an example 4 of an examination, in order to check the platelet aggregation promotion activity effect of a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber, the aggregometer (made by MEBANIKUSU) was used and measurement of the platelet aggregation activity (condensation rate) was performed. Measurement of a platelet aggregation activity mixes 20 mmol/L imidazole buffer and wealth thrombocyte plasma containing 0.15 mol/L sodium chloride under existence of 1 w/v% of soluble wound healing

hemostasis cellulose fiber, or nonexistence (NaC1) at a rate of 1:1. ADP (adenosine diphosphate) of various concentration was added as a platelet aggregation agent, and it carried out by measuring turbidity change of reaction mixture. The measured result is shown in [Table 3] and [drawing 2].

[0026]

[Table 3]

	可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の非存在下				可溶性創傷治癒止血セルロース繊維の存在下			
チャンネル番号	1	2	3	4	5	6	7	8
ADP濃度(μmol)	0.5	1.0	2.0	4.0	0.5	1.0	2.0	4.0
最大凝集率(%)	63	62	66	65	65	68	69	68
出現時間(min)	1.9	2.7	2.7	3.7	3.7	6.1	6.5	6.5
5.0分値凝集(%)	52	57	66	65	64	68	68	67
5.0分面積	2795	2783	2973	2839	2910	2943	2929	2840
解離率(%)	38	20	10	3	8	0	0	0

[0027] [Table 3] And the result shown in [drawing 2] shows that a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber promotes condensation of thrombocytes remarkably.

[0028] Next, as an example 5 of an examination, in order to check the cell contact promotion activity effect of

a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber, the number of cells which increased after addition of 1 w/v% of soluble wound healing hemostasis cellulose fiber was measured. Measurement of the pasted-up number of cells A cell contact protein fibronectin, vitronectin, By covering a laminin, collagen, or a fibrin with various concentration on 96 WERU plate, putting in 5,000 NIH-3 T3 on it, and measuring the number of the cells which carried out fixed adhesion 6 hours afterward It asked for the concentration of each adhesion protein in which cell adhesion activity is not shown, and carried out by measuring the number of cells which added 1 w/v% of soluble wound healing hemostasis cellulose fiber to this, and was pasted up on it. The measured result is shown in [Table 4].

[0029]

[Table 4]

細胞接着タンパク	細胞接着蛋白濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	可溶性創傷治癒止血セルロース繊維 未添加時の接着細胞数	可溶性創傷治癒止血セルロース繊維 添加時の接着細胞数
フィブロネクチン	0.1	20	80
ビトロネクチン	0.5	10	60
ラミニン	0.1	12	56
コラーゲンI	0.1	5	60
コラーゲンIII	0.1	8	62
フィブリン	0.1	10	60

[0030] The result shown in [Table 4] showed that a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber made the number of adhesion cells increase remarkably, i.e., have cell contact promotion activity.

[0031] Next, in order to check the hemostasis effect and the wound healing effect at the time of using a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber for the wound affected part as an example 6 of an examination, measurement of hemostasis time and the degree of recovery of the wound part were checked. Measurement of hemostasis time cuts the liver of ten rats at 1cm x 1cm around, respectively. Stick a soluble

wound healing hemostasis cellulose fiber on a wound part, carry out by measuring hemostasis time (second), and as compared with an undisposed thing [moreover, the check of the degree of recovery] The soluble wound healing hemostasis cellulose fiber was stuck on the wound part, after measuring hemostasis time, the closed belly was carried out, and it carried out by making an incision in the abdomen in one month, preparing pathology cutting of a wound part, and inspecting the degree of recovery visually under a microscope. The measured result which was checked is shown in [Table 5]. In addition, the check of the degree of recovery of a wound part presupposed the same thing as normal that O mark shows O mark and the thing which is carrying out inflammation for a while, and what is carrying out inflammation concrescence is shown by x mark.

[0032]

[Table 5]

ラット番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均	C V
可溶性創傷治癒止血セルロース 繊維未処理での止血時間(秒)	152	141	180	160	120	150	120	137	165	201	153	16.7%
可溶性創傷治癒止血セルロース 繊維処理での止血時間(秒)	29	32	31	37	34	35	32	27	35	35	33	9.5%
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-

[0033] [ten rats which the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber had the remarkable hemostasis effect from the result shown in [Table 5], and took the measures by a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber] Since it recovers completely and inflammation etc. is not almost produced at all, it turns out that a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber has the remarkable hemostasis effect and the wound healing effect.

[0034] [the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber of the invention in this application manufactured as mentioned above] While demonstrating a hemostatic action effectively as absorb moisture of blood and tissue fluid, the concentration and viscosity of blood and tissue fluid are made to increase and the speed into which blood or tissue fluid flows is decreased if it is used for a wound part Adhesion and condensation of thrombocytes are assisted in a wound part, and a hemostatic action is demonstrated. Furthermore, the interaction of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber of the invention in this

application is carried out to adhesion proteins, such as a fibronectin, and **** of the fibrocyte which shows an important role by wound healing is also assisted.

[0035] In addition, although the above-mentioned working example explained sodium salt of the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber Although the invention in this application is not restricted at all even if the calcium salt of not only this but a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber and two or more salt are intermingled, and the soluble wound healing hemostasis cellulose fiber which fabricated each above-mentioned working example to texture was explained What fabricated the invention in this application not only in this but filar, and filar or the thing fabricated powdered by performing pulverization processing to a texture-like soluble wound healing hemostasis cellulose fiber, Furthermore, it cannot be overemphasized filar or that it is the thing which it will come to contain in the invention in this application if the soluble wound healing hemostasis effect made into the purpose is demonstrated even if it carries out as [fabricate / by performing recovered wool processing to a texture-like soluble wound healing hemostasis cellulose fiber / curdy].

[0036]

[Effect of the Invention] As mentioned above, a hemostatic action is very quickly effective, inflammatory reaction can hardly be caused, but absorptivity in the living body can start it promptly, and the wound healing hemostasis cellulose fiber of the invention in this application can escape also from infection of the pathogenic organ in which the wound healing effect is high still stranger completely.

[0037] Moreover, while hemostasis of the affected part and the wound healing based on cell contact promotion nature are efficiently possible for the hemostasis wound healing material of the invention in this application It was able to find out that there was possibility of an applicable field effective very as hemostasis wound healing material besides the inside of the body and the body and large as a wound dressing hemostatic material which heightens the recovery effect of a wound part.

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] The figure showing the absorbance and the relation of time which measured the absorbance which shows the effect of a soluble wound healing hemostasis cellulose fiber over the agglutination reaction of a fibrin monomer.

[Drawing 2] (A) The figure showing the condensation rate and the relation of time which measured the condensed state of the thrombocytes under soluble wound healing hemostasis cellulose fiber nonexistence, the figure showing the condensation rate and the relation of time which measured the condensed state of the thrombocytes under (B) soluble wound healing hemostasis cellulose fiber existence.

[Translation done.]